

# Evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto mediante la determinación seriada de los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad

Teresa Lozano<sup>a</sup>, Javier Ena<sup>b</sup>, Vicenta Almenar<sup>c</sup>, Marisa Graells<sup>d</sup>, Juan Molina<sup>c</sup>, Isabel Antorrena<sup>a</sup> y Fernando de la Guía<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

<sup>d</sup>Departamento de Bioquímica. Hospital General de Alicante. Alicante. España.

**Introducción y objetivos.** Investigamos la utilidad de 2 medidas seriadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) para evaluar el dolor torácico en pacientes con electrocardiograma no diagnóstico y marcadores de daño miocárdico normales. Partimos de la hipótesis de que la concentración de PCR-as se incrementaría si los síntomas fueran causados por daño endotelial coronario o rotura de placa arteriosclerótica.

**Métodos.** Estudiamos a 468 pacientes consecutivos atendidos en urgencias con dolor torácico, 191 con diagnóstico no concluyente. En esta población determinamos la PCR-as en el momento del ingreso en urgencias y a las 24 h. Seguimos el protocolo de tratamiento del dolor torácico con sospecha de origen coronario. Cualquier incremento de la PCR-as a las 24 h en relación con la basal se consideró un resultado positivo.

**Resultados.** En total, 38 (20%) pacientes fueron diagnosticados de dolor torácico coronario. La diferencia de PCR-as (PCR-as a las 24 h menos PCR-as basal en urgencias) mostró una sensibilidad del 95% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 81-98%), una especificidad del 40% (IC del 95%, 32-47%), una razón de probabilidad positiva de 1,57 (IC del 95%, 1,33-1,83), una razón de probabilidad negativa de 0,13 (IC del 95%, 0,04-0,44) y área bajo la curva receptor-operador de 0,77 (IC del 95%, 0,69-0,85). A los 30 días no hubo eventos cardiacos en los pacientes con diferencia negativa del valor de PCR-as.

**Conclusiones.** La diferencia de PCR-as resulta útil como herramienta diagnóstica en los pacientes con dolor torácico agudo de probable origen isquémico. Los resultados negativos se asocian con un bajo riesgo de isquemia coronaria significativa y permitirían dar de alta de forma segura a los pacientes desde el servicio de urgencias.

**Palabras clave:** Proteína C reactiva. Dolor torácico. Enfermedad coronaria. Sensibilidad. Especificidad. Razón de probabilidad.

## Evaluation of Patients With Acute Chest Pain of Uncertain Origin by Means of Serial Measurement of High-Sensitivity C-Reactive Protein

**Introduction and objectives.** We investigated the usefulness of taking two serial measurements of the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level for evaluating acute chest pain in patients with non-diagnostic ECG findings and normal levels of markers of myocardial cell injury (i.e., an inconclusive diagnosis). We hypothesized that the C-reactive protein concentration would be raised if symptoms were due to coronary endothelial damage or arteriosclerotic plaque rupture.

**Methods.** The study involved 468 consecutive patients who presented to the emergency department with acute chest pain, 191 of whom had an inconclusive diagnosis. In this patient group, we determined the hs-CRP level on emergency admission and at 24 hours. Standard guidelines on managing acute chest pain of suspected coronary origin were followed. Any increase in hs-CRP level between baseline and 24 hours was regarded as a positive result.

**Results.** In total, 38 (20%) patients were diagnosed with chest pain due to coronary disease. Measurement of the hs-CRP level differential (i.e., the hs-CRP level at 24 hours minus the baseline level at emergency admission) had a sensitivity of 95% (95% confidence interval [CI] 81-98%), a specificity of 40% (95% CI, 32-47%), a positive likelihood ratio of 1.57 (95% CI, 1.33-1.83), a negative likelihood ratio of 0.13 (95% CI, 0.04-0.44), and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.77 (95% CI, 0.69-0.85). By 30-day follow-up, no cardiac event had occurred in patients with a negative hs-CRP level differential.

**Conclusions.** Measurement of the hs-CRP level differential is diagnostically useful in patients with acute chest pain of likely coronary origin. A negative result is associated with a low risk of ischemic heart disease and

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 797-800

Correspondencia: Dra. T. Lozano.  
Departamento de Cardiología. Hospital Marina Baixa.  
Avda. Alcalde Jaume Botella Mayor, 7. 03570 Villajoyosa.  
Alicante. España.  
Correo electrónico: tereoz@yahoo.es

Recibido el 10 de octubre 2006.

Aceptado para su publicación el 29 de marzo 2007.

would allow patients to be discharged safely from the emergency department.

**Key words:** *C-reactive protein. Chest pain. Coronary disease. Sensitivity. Specificity. Likelihood ratio.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

Curva ROC: curva receptor operador.

ECG: electrocardiograma.

IC: intervalo de confianza.

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

TnI: troponina I.

## INTRODUCCIÓN

Una proporción importante de pacientes con dolor torácico agudo presenta electrocardiogramas (ECG) normales o no diagnósticos, junto con ausencia de movilización de marcadores de daño miocárdico<sup>1</sup>. De acuerdo con las actuales recomendaciones de práctica clínica, esta población requiere una evaluación más exhaustiva si hay una elevada probabilidad de cardiopatía isquémica<sup>2</sup>, y precisa pruebas complementarias diagnósticas que consumen tiempo y recursos (test de esfuerzo, ecocardiograma de estrés farmacológico o de esfuerzo, estudio con isótopos radiactivos y/o coronariografía).

Algunas alternativas a las pruebas más utilizadas incluyen nuevas técnicas de imagen u otros marcadores bioquímicos. La tomografía computarizada (TC) multicorte o la resonancia magnética (RM) tienen un elevado coste, requieren personal altamente cualificado y no se encuentran disponibles en todos los centros<sup>3</sup>. La albúmina modificada por la isquemia, un nuevo marcador bioquímico de isquemia miocárdica, sólo es detectable durante las primeras 3 h tras el inicio del daño tisular, lo que limita su utilidad sólo a los pacientes que consultan de forma precoz<sup>4,5</sup>. La determinación plasmática de mieloperoxidasa se ha asociado con lesiones ateroscleróticas inestables, pero su empleo en este momento queda restringido a laboratorios de experimentación y todavía no se ha establecido su utilidad en la práctica clínica<sup>6</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se incrementa después un período de 12 h tras el daño tisular<sup>7</sup> y se utiliza en la práctica clínica con distintos fines diagnósticos. Partimos de la hipótesis de que los pacientes con dolor torácico mostrarían una elevación de las concentraciones de PCR si los síntomas fueran ocasionados por daño endotelial o ro-

tura de una placa aterosclerótica coronaria. Por tanto, comparamos la precisión de esta prueba con las pruebas consideradas estándar para el diagnóstico de dolor torácico isquémico en la práctica diaria.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

Estudiamos de forma prospectiva y consecutiva a los pacientes con dolor torácico agudo que acudieron a nuestro servicio de urgencias entre noviembre de 2003 y noviembre de 2005. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los criterios de la iniciativa STARD (Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy)<sup>8</sup>.

Se seleccionó a los pacientes que cumplieron los siguientes criterios: *a)* llegada al servicio de urgencias en las primeras 12 h tras el inicio del dolor torácico; *b)* ECG normal o no diagnóstico, y *c)* determinación seriada de troponina I (TnI) normal. Se excluyó a los individuos con ECG «diagnóstico», elevación de la TnI, enfermedades inflamatorias activas, neoplasias y los que presentaban dolor torácico de clara etiología no isquémica.

Recogimos datos clínicos referentes a factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad e historia previa de enfermedad coronaria. Además, se consideraron los tratamientos farmacológicos con potenciales efectos antiinflamatorios y, por tanto, con capacidad para disminuir los valores de PCR (antiagregantes, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta)<sup>9</sup>. Todos los pacientes fueron evaluados según el protocolo estándar de las unidades de dolor torácico<sup>2</sup>.

### Ámbito geográfico

El presente estudio se llevó a cabo en un hospital comarcal público con una población asignada de 180.000 habitantes. Los pacientes con dolor torácico agudo son evaluados por los facultativos del servicio de urgencias y, al no disponer de unidad de dolor torácico, los que tienen alta sospecha de enfermedad coronaria son ingresados en la unidad de cardiología para su posterior valoración.

### Protocolo del estudio

#### *Electrocardiograma*

A todos los pacientes se les realizó un ECG de 12 derivaciones en el momento de su ingreso en urgencias, y posteriormente a las 6 y a las 12 h de su llegada al hospital. El ECG se consideró no diagnóstico

en caso de cumplir alguno de los siguientes criterios: *a*) depresión del segmento ST no presente o menor de 1 mm; *b*) ausencia de inversión de la onda T (excluidas las derivaciones aVR, III y V1); *c*) bloqueo de rama izquierda conocido; *d*) estimulación ventricular por marcapasos, y *e*) alteraciones de la repolarización no dinámicas debidas a diversas condiciones (hipertrofia ventricular izquierda, efecto digitálico, enfermedad de Wolff-Parkinson-White, bloqueo de rama derecha).

### *Análisis de laboratorio*

Las concentraciones de TnI se midieron en el suero en el momento del ingreso en urgencias y a las 6-8 h mediante un ensayo de alta sensibilidad (cTnI TestPak, Dade Behring Inc., Newark DE, Estados Unidos). Un valor superior 0,08 ng/ml fue considerado indicador de daño miocárdico de acuerdo con los criterios de nuestro laboratorio. Para la determinación sérica de la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) se utilizó un inmunoanálisis de alta sensibilidad, en el momento del ingreso en urgencias y 24 h después del inicio del dolor torácico (CRP latex HS, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). El límite inferior de detección fue 0,03 mg/l. El coeficiente de variación interanálisis fue del 3,62% a una concentración de 2,48 mg/l. El coeficiente de variación intraanálisis fue del 1,09% a una concentración de 2,40 mg/l, de acuerdo con controles internos.

Todos los análisis bioquímicos fueron realizados por técnicos que desconocían los datos clínicos de los pacientes. Asimismo, los valores de PCR-as no se facilitaron a los facultativos o a otros profesionales que atendieron a los pacientes durante el ingreso.

### *Pruebas de detección de isquemia*

Todos los pacientes incluidos completaron un protocolo estándar de evaluación de dolor torácico 24 h después de su llegada a urgencias. De acuerdo con las características de los individuos, efectuamos una prueba de esfuerzo convencional, una ecocardiografía de esfuerzo o farmacológica (con dobutamina o dipiridamol), o una coronariografía.

Se consideró que los síntomas eran secundarios a isquemia miocárdica en caso de aparición de síntomas típicos y/o alteraciones isquémicas en el ECG durante la prueba de esfuerzo, anomalías de la motilidad regional en la ecocardiografía de estrés, o estenosis coronaria significativa ( $\geq 70\%$ ) en el estudio angiográfico. Se clasificó el dolor como no isquémico en presencia de las siguientes circunstancias: *a*) pruebas claras de una etiología no cardíaca, y *b*) TnI y ECG seriados normales junto con ausencia de alteraciones en las pruebas de provocación de isquemia o en el estudio angiográfico.

### *Seguimiento*

Los datos del seguimiento se obtuvieron por entrevista telefónica un mes después del ingreso hospitalario. Los eventos evaluados fueron muerte, infarto de miocardio no fatal o angina. La causa de la muerte fue clasificada en cardíaca o no cardíaca.

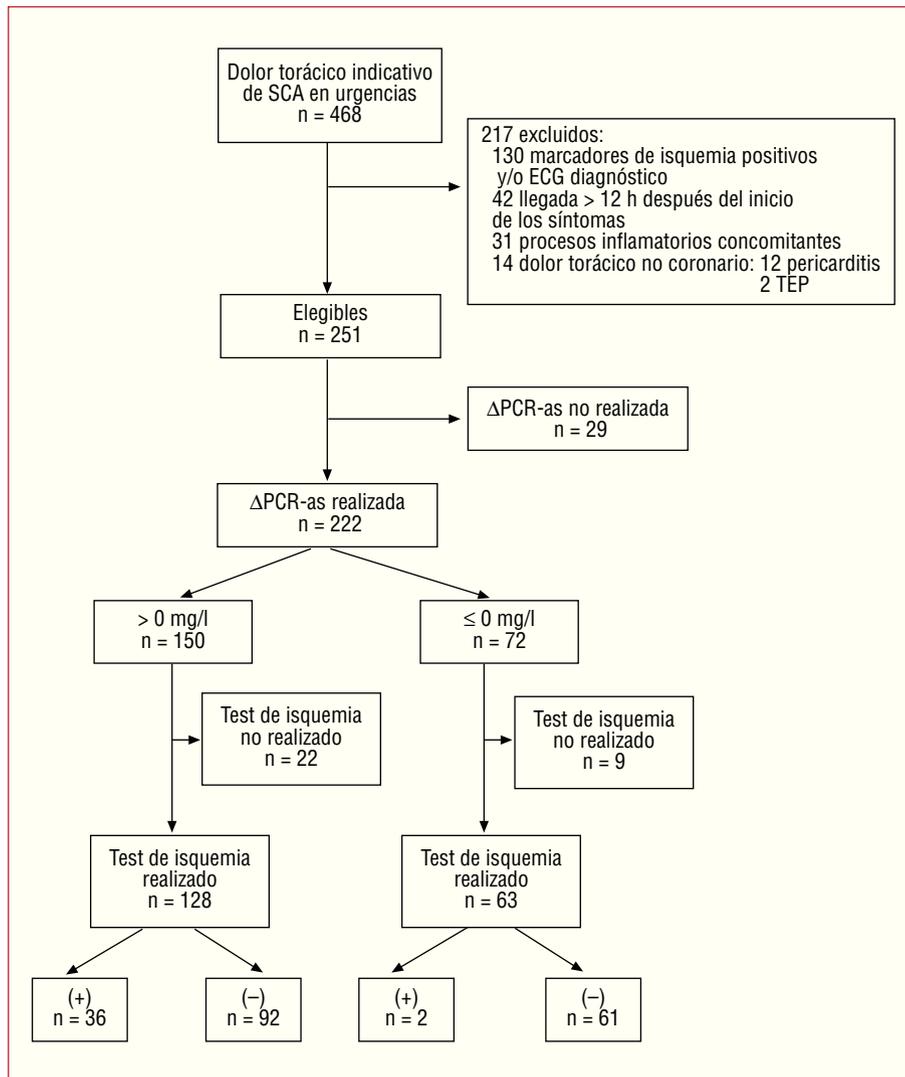
### *Estimación del tamaño muestral*

Evaluamos la no inferioridad de la diferencia de PCR-as comparada con la prueba de esfuerzo para el diagnóstico de enfermedad coronaria. Consideramos un valor de 0,75 como la sensibilidad media de la prueba de esfuerzo. Para un error de tipo I unilateral de 0,05 y una precisión del 85% para detectar una sensibilidad de la diferencia de PCR-as de, al menos, 0,55 (0,20 por debajo de la sensibilidad de la prueba de esfuerzo) fueron necesarios un total de 38 pacientes con test positivo.

### *Análisis estadístico*

Las variables continuas con distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables continuas con distribución no paramétrica se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC). Los datos categóricos se muestran como número (porcentaje). Las comparaciones entre variables continuas se realizaron utilizando las pruebas de la t de Student para datos independientes, de la U de Mann-Whitney o de Wilcoxon. Las proporciones se compararon con el test de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Los valores de PCR-as mostraron una distribución no paramétrica.

Se analizó el área bajo la curva receptor operador (ROC) y su intervalo de confianza (IC) del 95% para evaluar la capacidad de la PCR-as en el momento ingreso, su valor a las 24 h y la diferencia entre las dos determinaciones para clasificar correctamente a los pacientes según el diagnóstico final de dolor de origen isquémico o no isquémico. Consideramos a priori un resultado positivo del test si la PCR-as basal o a las 24 h era  $\geq 3$  mg/l. Para elegir este punto de corte nos basamos en observaciones previas que relacionan concentraciones superiores a 3 mg/l con un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. En el caso de la diferencia de PCR-as (PCR-as a las 24 h menos PCR-as basal) se seleccionó a priori un valor  $\geq 0$  mg/l, con objeto de maximizar la sensibilidad. Calculamos la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, y la razón de probabilidad positiva y negativa. Se utilizó el análisis de regresión logística binaria para determinar las variables que en el momento del ingreso eran predictoras independientes de síndrome coronario agudo. Consideramos que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el



**Fig. 1.** Diagrama de flujo diagnóstico de 468 pacientes atendidos en el servicio de urgencias con dolor torácico indicativo de síndrome coronario agudo. ECG: electrocardiograma; ΔPCR-as: diferencia de PCR-as; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SCA: síndrome coronario agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar.

valor de  $p \geq 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 10.0 (SPSS, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Población del estudio

Entre noviembre de 2003 y noviembre de 2005, un total de 468 pacientes acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica. Se excluyó del estudio a 217 por presentar marcadores de isquemia positivos o electrocardiograma diagnóstico, retraso en la llegada, procesos inflamatorios concomitantes o dolor torácico claramente no coronario (fig. 1). Por tanto, 251 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La diferencia de PCR-as no se realizó en 29 individuos por problemas técnicos (falta de disponibilidad del test en ese mo-

mento en el laboratorio), y en 31 no se realizaron ulteriores técnicas para valoración de isquemia según criterio del cardiólogo responsable (pacientes de edad avanzada, enfermedades graves concomitantes, etc.). Por tanto, para el análisis final se incluyó a 191 pacientes de los que se dispuso de información completa.

Los pacientes con diagnóstico definitivo de dolor torácico de origen coronario presentaron con mayor frecuencia historia de hipertensión, enfermedad coronaria previa o tratamiento crónico con fármacos cardiovasculares. No se observaron diferencias en la distribución de otros factores de riesgo cardiovascular (tabla 1).

### Diagnóstico final y seguimiento

En 38 pacientes (17%), el dolor torácico fue finalmente atribuido a síndrome coronario agudo. El diagnóstico se realizó mediante coronariografía (n = 14), prueba de esfuerzo (n = 13), ecocardiografía de estrés farmacológico (n = 6) o ecocardiografía de esfuerzo (n

**TABLA 1. Características basales de los pacientes**

	Dolor torácico no isquémico (n = 153)	Síndrome coronario agudo (n = 38)	p
Edad (años ± DE)	61 ± 14	64 ± 13	0,360
Varones (%)	81 (52,9)	27 (71)	0,610
Hipertensión (%)	92 (60,1)	32 (84)	0,005
Diabetes mellitus (%)	36 (23,5)	14 (37)	0,095
Hiperlipemia (%)	96 (62,7)	27 (70)	0,338
Tabaquismo (%)	54 (34,7)	16 (42)	0,435
Obesidad (%)	21 (13,7)	3 (8)	0,329
Enfermedad coronaria previa (%)	43 (28,1)	19 (50)	0,010
Tratamientos			
Aspirina (%)	40 (26,1)	21 (55)	0,001
Clopidogrel (%)	18 (11,8)	10 (26,3)	0,023
Bloqueadores beta (%)	36 (23,5)	20 (52,6)	0,000
Estatinas (%)	50 (32,7)	16 (42)	0,274
IECA (%)	25 (16,3)	13 (34,2)	0,014
ARA-II (%)	17 (11,0)	12 (31,6)	0,002
ACC (%)	25 (16,3)	8 (21)	0,492
Nitratos (%)	27 (17,6)	14 (36,8)	0,010
Diuréticos (%)	20 (13,0)	12 (31,6)	0,001
Fibratos (%)	4 (2,6)	2 (5,26)	0,342
Cualquier tratamiento* (%)	93 (60,8)	30 (78,9)	0,036

ACC: antagonistas de los canales del calcio; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

\*Incluye sólo los grupos farmacológicos con potencial efecto antiinflamatorio (antiagregantes, hipolipemiantes, bloqueadores beta, IECA, ARA-II)<sup>9</sup>.

**TABLA 2. Mediana (rango intercuartílico) del valor de PCR-as basal, a las 24 h y la diferencia (PCR-as a las 24 h – PCR-as basal)**

PCR-as (mg/l)	Enfermedad coronaria Sí (n = 38)	Enfermedad coronaria No (n = 153)	p
Basal	2,26 (1,31-3,58)	2,27 (1,09-4,34)	0,853
24 h	8,64 (2,38-19,90)	2,59 (1,41-7,45)	0,000
Diferencia (δ)	6,40 (0,68-14,40)	0,24 (-0,17-1,54)	0,000

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

= 5). Un total de 153 pacientes fueron diagnosticados de dolor torácico no isquémico mediante coronariografía (n = 24), prueba de esfuerzo (n = 75), ecocardiografía de estrés farmacológico (n = 33) o ecocardiografía de esfuerzo (n = 21). Ningún paciente presentó eventos cardíacos mayores o muerte a los 30 días del ingreso.

### Resultados de la proteína C reactiva de alta sensibilidad

La determinación basal de PCR-as no mostró diferencias significativas entre los pacientes con dolor torácico coronario y los que presentaban síntomas no isquémicos (tabla 2), y su utilidad para el diagnóstico de síndrome

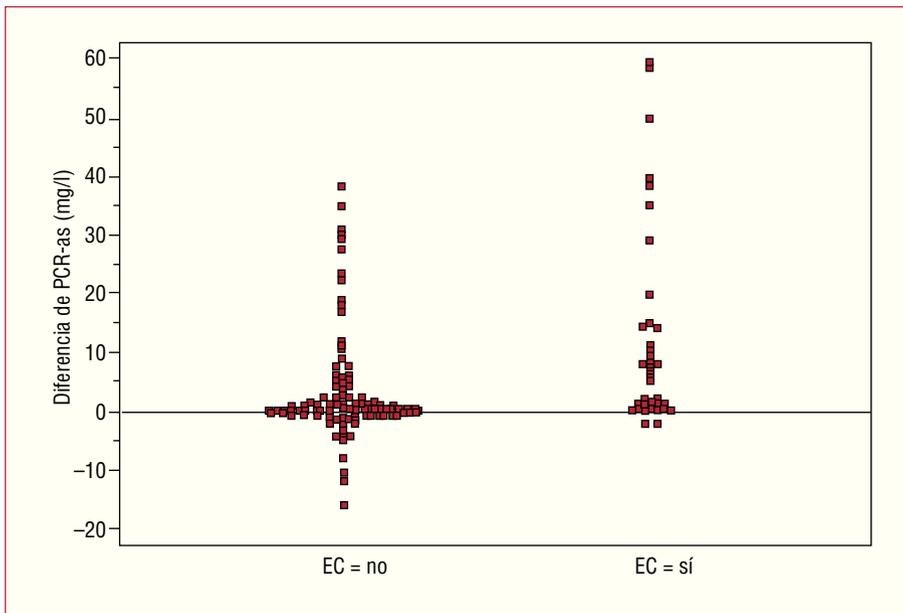
**TABLA 3. Rendimiento de la PCR-as basal, a las 24 horas y la diferencia (PCR-as a las 24 h – PCR-as basal) para el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico agudo de posible origen coronario**

	EC	Total		IC del 95%
PCR-as basal				
PCR-as	Sí	No	Sensibilidad	0,34
≥ 3 mg/l	13	60	Especificidad	0,61
< 3 mg/l	25	93	RP+	0,87
		Total	RP-	1,08
		191	Área ROC	0,51
PCR-as a las 24 h				
PCR-as	Sí	No	Sensibilidad	0,71
≥ 3 mg/l	27	70	Especificidad	0,54
< 3 mg/l	11	83	RP+	1,55
		Total	RP-	0,53
		191	Área ROC	0,68
Diferencia (PCR-as a las 24 h – PCR-as basal)				
PCR-as	Sí	No	Sensibilidad	0,95
≥ 0 mg/l	36	92	Especificidad	0,40
< 0 mg/l	2	61	RP+	1,57
		Total	RP-	0,13
		191	Área ROC	0,77

Área ROC: área bajo la curva receptor-operador; EC: enfermedad coronaria; IC: intervalo de confianza; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; RP+: razón de probabilidad positiva; RP-: razón de probabilidad negativa.

coronario agudo fue escasa, con un área estimada bajo la curva ROC de 0,51 (tabla 3). El valor de PCR-as a las 24 h del ingreso fue significativamente superior en los pacientes con diagnóstico final de dolor de origen coronario frente al grupo con dolor no isquémico (8,64 frente a 2,59 mg/l; p < 0,000) (tabla 2). El área bajo la curva ROC de la PCR-as a las 24 h fue de 0,68 (tabla 3). La diferencia de PCR-as fue el parámetro que ofreció mayor rendimiento diagnóstico, si bien para un punto de corte de 0 mg/l se objetivó una superposición importante de valores entre los 2 grupos de pacientes (fig. 2). Una diferencia de PCR-as mayor de 0 mg/dl mostró una sensibilidad de 0,95 (IC del 95%, 0,81-0,98) y una especificidad de 0,40 (IC del 95%, 0,32-0,47), una razón de probabilidad positiva de 1,57 (IC del 95%, 1,33-1,83) y una razón de probabilidad negativa de 0,13 (IC del 95%, 0,036-0,44), mejorando, por tanto, la capacidad para identificar a los pacientes con bajo riesgo de síndrome coronario agudo. El área bajo la curva ROC de la diferencia de PCR-as para el diagnóstico de síndrome coronario agudo fue de 0,77 (IC del 95%, 0,69-0,85) (fig. 3).

Dos (1%) pacientes tuvieron resultados falsos negativos en la diferencia de PCR-as. En ellos se documentó enfermedad coronaria significativa en la angiografía, pero no mostraron incremento en los valores de PCR-as a las 24 h del ingreso. Ambos habían sido pre-



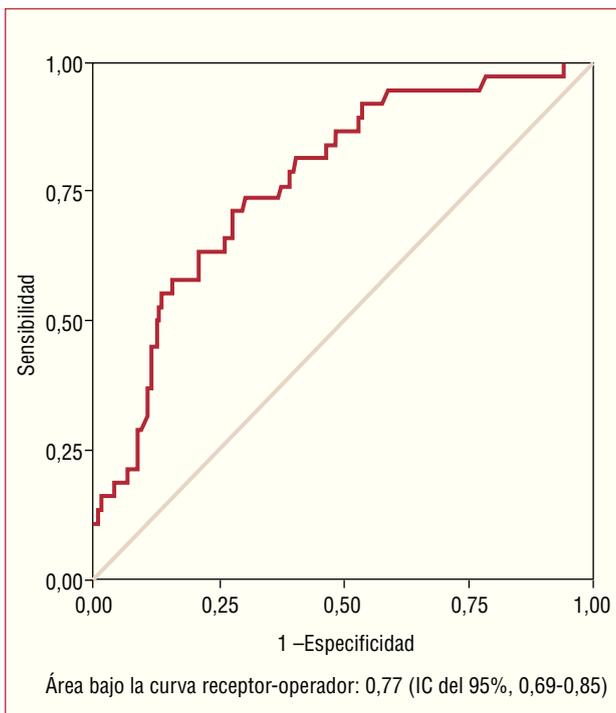
**Fig. 2.** Distribución de los valores de la diferencia de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) (mg/l) de acuerdo con el diagnóstico final de enfermedad coronaria (EC). Entre los pacientes con dolor torácico no isquémico, se detectaron 92 casos falsos positivos. En los que se confirmó enfermedad coronaria hubo 2 valores falsos negativos. Se objetivó una significativa superposición de valores positivos entre ambos grupos diagnósticos.

viamente diagnosticados de angina vasoespástica y, por tanto, los síntomas podrían atribuirse a espasmo coronario, con ausencia de la activación inflamatoria típica por rotura de una placa aterosclerótica. En 92 (48%) pacientes se detectaron valores falsos positivos de la diferencia de PCR-as, que en algunos de ellos

podieron ser atribuidos a la variabilidad intraanálisis o interanálisis.

Los pacientes tratados con fármacos cardiovasculares con potencial efecto antiinflamatorio tuvieron valores de PCR-as similares (mediana [RIC]) que los que no los recibían, tanto basalmente (2,42 [1,21-4,56] frente a 2,10 mg/l [0,95-3,50];  $p = 0,09$ ) como a las 24 h (3,19 [1,64-8,89] frente a 2,58 mg/l [1,40-9,69];  $p = 0,528$ ) y la diferencia entre ambas determinaciones (0,39 [-0,11 a -4,22] frente a 0,44 mg/l [-0,018 a 4,03],  $p = 0,643$ ).

En un análisis de regresión logística que incluyó las variables que fueron significativas en el análisis univariable (hipertensión, enfermedad coronaria previa y tratamiento con fármacos cardiovasculares con potencial efecto antiinflamatorio), la diferencia de PCR-as resultó ser el determinante, con mayor asociación con dolor torácico de origen isquémico (tabla 4).



**Fig. 3.** Curva receptor-operador de la diferencia de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) para el diagnóstico de síndrome coronario agudo. IC: intervalo de confianza.

**TABLA 4. Análisis de regresión logística para la predicción de enfermedad coronaria en pacientes con sospecha de dolor torácico de origen coronario en el servicio de urgencias**

Variable	OR	IC del 95%	p
Tratamientos cardiovasculares*	1,19	0,44-3,20	0,726
Hipertensión	3,01	1,13-8,02	0,028
Antecedentes de EC	2,11	0,94-4,77	0,071
Diferencia de PCR-as > 0 mg/l	11,52	2,65-49,99	0,001

EC: enfermedad coronaria; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

\*Incluye sólo los grupos farmacológicos con potencial efecto antiinflamatorio (antiagregantes, hipolipemiantes, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II).

Tomada de Prasad<sup>9</sup>.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el 20% de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias que se presentan con marcadores de daño miocárdico normales y ECG no diagnóstico fue finalmente diagnosticado de enfermedad coronaria. En esta población, la determinación seriada de la PCR-as demostró ser una estrategia sencilla para descartar un síndrome coronario agudo. De acuerdo con nuestros criterios de inclusión, los pacientes debían acudir al servicio de urgencias durante las primeras 12 h tras el inicio de los síntomas. Este intervalo se seleccionó según la cinética de la PCR, que muestra una elevación tardía con un incremento exponencial a las 12 h en individuos con síndrome coronario agudo<sup>10,11</sup>. La ausencia de elevación de la PCR-as a las 24 h con respecto a la basal disminuye significativamente la probabilidad pretest (valor predictivo negativo del 97%, razón de probabilidad negativa 0,13). En nuestro estudio, 61 pacientes sin enfermedad coronaria (30% de la población total) mostraron incluso un descenso en los valores de PCR-as, por lo que hubiera sido posible darles el alta hospitalaria sin necesidad de nuevas exploraciones. La diferencia de PCR-as demostró superioridad sobre la prueba de esfuerzo para descartar enfermedad coronaria debido a su mayor sensibilidad. Sin embargo, el incremento resultó ser menos útil para el diagnóstico de síndrome coronario agudo. Una única determinación de PCR-as a las 24 h del ingreso en urgencias tuvo menor utilidad, y los valores basales mostraron una muy escasa rentabilidad diagnóstica.

De acuerdo con las actuales recomendaciones<sup>2</sup>, los pacientes con dolor torácico agudo de probable origen coronario, marcadores de necrosis miocárdica negativos y ECG no diagnóstico requieren seguir un protocolo que incluye técnicas de detección de isquemia. Según nuestros datos, mediante la utilización de la diferencia de PCR-as podría evitarse un número significativo de dichas pruebas que, en el caso de nuestra población, sería de un 33%, con el consiguiente acortamiento en el tiempo de hospitalización. Sólo 2 (3,2%) de 63 pacientes mostraron valores falsos negativos en la diferencia de PCR-as y hubieran sido dados de alta erróneamente desde el servicio de urgencias. Sin embargo, no observamos ningún evento cardiaco mayor a los 30 días en los pacientes estudiados. La diferencia de PCR-as podría ser especialmente útil en los centros con recursos limitados o en períodos en los que las unidades de dolor torácico no se encuentran disponibles.

Se dispone de otros marcadores bioquímicos con demostrada utilidad en el diagnóstico de síndrome coronario agudo, como la albúmina modificada por la isquemia<sup>4,5</sup>. Ésta se genera como resultado de cambios estructurales en el extremo N-terminal de la albúmina sérica causados por la isquemia, la cual le resta capacidad para unirse a cationes de cobalto, pudiendo detec-

tarse en sangre incluso antes de que se produzca la necrosis miocárdica. Valores de albúmina modificada por la isquemia inferiores a 85 U/ml muestran un valor predictivo negativo de 82%, lo que permite descartar una isquemia miocárdica. Sin embargo, su utilidad se limita a las primeras 6 h tras el inicio de los síntomas; además, el coste es elevado y sólo se encuentra disponible en un reducido número de laboratorios. Otros indicadores no específicos de inflamación, daño endotelial o estado trombotico han sido evaluados como marcadores pronósticos y no con fines diagnósticos, constituyendo en su mayoría predictores independientes de eventos isquémicos. Entre ellos se encuentran la mieloperoxidasa, el fibrinógeno, la homocisteína, el recuento leucocitario, la neopterina, el ligando soluble CD40, el interferón, el péptido natriurético cerebral, el dímero-D, las interleucinas y otros con una baja especificidad para el diagnóstico de síndrome coronario agudo<sup>6,12-17</sup>.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la coronariografía, exploración considerada como patrón de referencia en el diagnóstico de cardiopatía isquémica, no se realizó en todos los pacientes, lo que condiciona un posible sesgo de clasificación. Sin embargo, se trata de una prueba invasiva y no indicada en los pacientes considerados inicialmente de bajo riesgo, como los del presente estudio. Nosotros empleamos otras pruebas no invasivas y nos apoyamos en el seguimiento clínico a los 30 días del ingreso. En segundo lugar, la diferencia de PCR-as mostró una elevada sensibilidad pero una baja especificidad. Ello indica que, en la práctica clínica, permitiría únicamente descartar enfermedad coronaria, mientras que los pacientes con una diferencia de PCR-as positiva deberían seguir el protocolo habitual de valoración de dolor torácico con posteriores técnicas de detección de isquemia miocárdica. En tercer lugar, la diferencia de PCR-as tiene una variabilidad intrínseca interanálisis e intraanálisis que limita su precisión. Sin embargo, nosotros seleccionamos a priori un punto de corte para maximizar la sensibilidad de la prueba (sensibilidad del 95%), lo que reduce la proporción de resultados falsos negativos. En comparación con otras pruebas de detección isquemia, la PCR-as cuenta con diversas ventajas, como su amplia disponibilidad, su bajo coste y el mayor intervalo para su determinación (de 8 a 48 h tras el evento isquémico). El tamaño muestral es una de las limitaciones más importantes, así como el hecho de no tratarse de un estudio multicéntrico, todo lo cual compromete la validez externa de los resultados. Posteriores investigaciones que incluyan un mayor número de pacientes podrían confirmar nuestros hallazgos.

## CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la diferencia de PCR-as podría constituir una adecuada prueba de cribado con utilidad en los protocolos de tratamiento en

urgencias del dolor torácico indicativo de síndrome coronario agudo. La ausencia de incremento de los valores de PCR-as a las 24 h con respecto al valor basal puede descartar enfermedad coronaria, lo que permite dar el alta desde los servicios de urgencias con seguridad, sin requerir otras técnicas de detección de isquemia miocárdica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farkouh ME, Smars PA, Reder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Kopecky SL, et al. A Clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. *Chest Pain Evaluation in Emergency Room (CHEER) Investigators. N Eng J Med.* 1998; 339:1882-8.
2. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J.* 2002;23:1153-76.
3. Escolar E, Weigold G, Fuisz A, Weissman NJ. New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease. *CMAJ.* 2006; 174:487-95.
4. Debashis R, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol.* 2004; 97:297-301.
5. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005;172:1685-90.
6. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Eng J Med.* 2003;349:1595-604.
7. De Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, Van Straalen JP, De Jong T, Tijssen JG, et al. C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of test early after the onset of chest pain. *Clin Chem.* 2000;46:1597-603.
8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *Clin Chem.* 2003;49:1-6.
9. Prasad K. C-reactive protein lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24:33-50.
10. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:441-7.
11. De Winter RJ, Fischer JC, De Jongh T, Van Straalen JP, Bholasingh R, Sanders GT. Different time frames for the occurrence of elevated levels of cardiac troponin T and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:1151-3.
12. Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005;149:268-74.
13. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C, Van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher A, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104-11.
14. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, Roy D, Kaski JC. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2005; 26:457-63.
15. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-Reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:133-6.
16. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, Lubos E, Bickel C, Meyer J, et al, for the AtheroGene investigators. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2005;26:241-9.
17. Menown IB, Mathew TP, Gracey HM, Nesbitt GS, Murray P, Young IS, et al. Prediction of recurrent events by D-Dimer and inflammatory markers in patients with normal cardiac troponin I (PREDICT) Study. *Am Heart J.* 2003;145:986-92.